

**Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Bedeutung des Heparins bei der
Hyaloronidasehemmung**

Parviz Ziwari

2

1961

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

**Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Bedeutung des Heparins bei der
Hyaluronidasehemmung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Parviz Ziwari
aus Teheran / Iran

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:

Professor Dr. W. SEITZ

Dekan:

Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 27.6.1961



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
PROBLEMATIK	5
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	6
Methodik	6
Versuchsreihen	6
Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse	11
DISKUSSION	25
ZUSAMMENFASSUNG	26
LITERATURVERZEICHNIS	27



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555208_0106

PROBLEMATIK

MATHIES und Mitarbeiter (1-5) haben zeigen können, dass die Wirkungsweise hyaluronidasehemmender Substanzen an eine Nebennierenmarksfunktion gebunden ist. Im einzelnen haben die Versuche gezeigt, dass die hyaluronidasehemmende Wirkung der Salicylate, des Chloraethylbenzmethoxazon, des Phenylbutazons, der Glucocorticoide und auch der Moorbäder bei adrenalektomierten Tieren ausbleibt, bei hypophysektomierten Ratten dagegen erhalten ist. Dieser Befund sprach zunächst für die Notwendigkeit des Vorhandenseins der Nebennieren für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung *in vivo*. Da nach Versuchen von DOMENJOZ (6) bzw. MATHIES (7) der Ascorbinsäuredepletionseffekt der Nebennieren unter den geprüften hyaluronidasehemmenden Substanzen bei hypophysektomierten Ratten ausbleibt, obwohl die Hyaluronidasehemmung erhalten ist, schliesst MATHIES (8), dass eine Aktivierung der Nebennierenrinde nicht für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung verantwortlich gemacht werden kann. Hieraus wird geschlossen, dass durch die hyaluronidasehemmenden Substanzen eine Aktivierung des Nebennierenmarkes mit Ausschüttung von Katecholaminen stattfindet. Diese Ansicht wird nach MATHIES und Mitarbeiter (9-10) durch den Nachweis einer hyaluronidasehemmenden Wirkung des Adrenalins und Noradrenalins sowohl bei intakten als auch bei adrenalektomierten Ratten gestützt. Auch konnte MATHIES (8) die Ausschüttung von Katecholaminen nach Applikation hyaluronidasehemmender Stoffe durch Bestimmungen des Katecholamingehaltes der Nebennieren indirekt sichtbar machen. Auffällig ist, dass die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität durch Adrenalin und Noradrenalin erst zu einem Zeitpunkt sichtbar wird, zu dem die an der Pupillenweite feststellbare primäre Katecholaminwirkung bereits abgeklungen ist. Diese Feststellung wird durch Versuche von MATHIES und SCHLIERF (11) erhärtet, nach denen auch während einer Adrenalindauerinfusion über 2 Stunden bei adrenalektomierten Tieren eine Hyaluronidasehemmung nicht sichtbar wird. Sie tritt erst in einem gewissen zeitlichen Abstand nach Absetzen der Infusion auf. Es wird daher angenommen, dass erst bei einem Abfall eines durch vorherige Ausschüttung aus dem Nebennierenmark erhöhten Katecholaminblutspiegels auf ein niedrigeres Niveau ein Wirkungsmechanismus in Gang gesetzt wird, der die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität auslöst. Diese Feststellung legt die Vermutung nahe, dass zumindest eine körpereigene Substanz an diesem Wirkungsablauf beteiligt ist, die durch die genannte Katecholamindynamik freigesetzt bzw. hyaluronidasehemmend wirksam wird. Auf der Suche nach solchen Stoffen, die auch *in vitro* hyaluronidasehemmend wirken, bot sich das Heparin einer eingehenderen Untersuchung an. Die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins *in vitro* wird von GIBIAN (12), PANTLITSCHKO und KAISER (13) sowie von van CANEGHEM, MARX und SPIER (14) erwähnt. In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins in

verschiedener Dosierung in vivo bestätigt werden. Ferner war zu untersuchen, welchen Einfluss die Adrenalektomie auf die Hyaluronidasehemmung des Heparins ausübt. In gleicher Weise war zu prüfen, ob ein Ganglienblocker, dessen Wirkung nach EICHHOLTZ (15) eine Blockierung des Nebennierenmarks bedingt, einen Einfluss auf die Hyaluronidasehemmung des Heparins ausübt. Da MATHIES (16) an anderer Stelle auch eine Mitwirkung des Histamins beim hyaluronidasehemmenden Effekt entsprechend wirksamer Substanzen diskutiert, wurde auch die Einwirkung eines Antihistaminicums auf die Hyaluronidasehemmung des Heparins einer Untersuchung unterzogen. KONTIS (17) hat bereits zeigen können, dass auch Histamin in niedriger Dosierung i. v. appliziert eine hyaluronidasehemmende Wirkung entfaltet, die durch Avil als Antihistaminicum aufgehoben wird.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Methodik

Der Bestimmung der Hyaluronidaseaktivität wurde der bekannte Spreading-Effekt zugrundegelegt. Es wurden männlichen weissen Ratten vor und zu verschiedenen Zeiten nach Applikation der zu untersuchenden Substanzen je eine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel intrakutan in die mit Pilca enthaarte Bauchhaut gesetzt. Die Gesamtflüssigkeitsmenge betrug jeweils 0,1 ccm. Die Farbstofflösung stellte eine 0,6 %ige Evansblau-Lösung dar, in der im Falle der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln 75 IE Hyaluronidase (Kinetin)/ccm gelöst waren. Die Ausbreitung der Farbstoff-Flecken wurde 10 Minuten nach Setzen der Quaddeln durch Übertragung der Konturen auf einen Zelluloidstreifen und anschliessende planimetrische Ausmessung bestimmt. Naturgemäss zeigt die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel eine raschere Ausbreitung gegenüber der reinen Farbstoffquaddel. Diese Ausbreitungsgeschwindigkeit wird jedoch durch ein in vivo hyaluronidasehemmend wirksames Agens entsprechend reduziert. Dosierung und Applikationszeiten sowie die Zeiten der Bestimmung sind in den einzelnen Versuchsreihen aufgeführt. Die Untersuchungen wurden in Evipan-Narkose (30 mg Evipan-Natrium/100 g subcutan) vorgenommen. Ein Einfluss von Barbituraten auf die Hyaluronidaseaktivität besteht nach WILHELM (18) nicht.

Die Adrenalektomien wurden 48 Stunden vor dem Versuch in Aethernarkose durchgeführt. Nach KARG (19), BACHMANN (20) und CANALIS (21) ist eine Regeneration funktionstüchtigen Nebennierengewebes im Zeitraum von zwei Tagen kaum anzunehmen.

Versuchsreihe 1

Es wurde den Ratten 1,5 E Heparin (Liquemin)/100 g Tiergewicht i. v. injiziert. Vor und 5 und 20 min (Versuchsreihe 1a) sowie 10 und 40 min (Versuchs-

reihe 1b) nach der Heparin-Applikation wurden nach oben ausgeführter Methodik je eine Farbstoff- und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gesetzt und deren nach jeweils 10 Minuten erreichte Flächenausbreitung bestimmt. Die Ergebnisse in Einzelwerten finden sich in Tabelle 1 und 2.

Versuchsreihe 2

Bei gleicher Methodik wurden in dieser Versuchsreihe 15 E Heparin (Liquemin)/100 g i.v. appliziert. Bei Bestimmung der Beeinflussung des Hyaluronidase-Spreading erfolgte wiederum 5 und 20 min (Versuchsreihe 2a) sowie 10 und 40 min (Versuchsreihe 2b) nach Heparin-Injektion. Die Einzelergebnisse sind in Tabelle 3 und 4 aufgeführt.

Versuchsreihe 3

Es wurden bei sonst gleicher Methodik 50 E Heparin (Liquemin)/100 g i.v. gegeben. Die Bestimmungswerte 5 und 20 min (Versuchsreihe 3a) und 10 und 40 min (Versuchsreihe 3b) sind aus Tabelle 5 und 6 zu ersehen.

Versuchsreihe 4

In dieser Versuchsreihe wurden adrenaletomierte Ratten verwendet und die Ausbreitung der Farbstoff- und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln vor sowie 10 und 20 min nach i.v. Applikation von 15 E Heparin (Liquemin)/100 g bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 aufgezeigt.

Versuchsreihe 5

40 Minuten (Versuchsreihe 5a) bzw. 30 Minuten (Versuchsreihe 5b) vor der i.v. Injektion bei intakten Ratten von 15 E Heparin (Liquemin)/100 g wurden 5 mg Pendiomid/100 g i.v. appliziert. Die Hyaluronidaseaktivität wurde 10 und 20 min nach der Heparin-Gabe bestimmt. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 8 und 9 aufgezeichnet.

Versuchsreihe 6

40 Minuten (Versuchsreihe 6a) bzw. 30 Minuten (Versuchsreihe 6b) vor der i.v. Applikation von 15 E Heparin (Liquemin)/100 g wurden 5 mg Avil/100 g s.c. appliziert, und der Einfluss auf das Hyaluronidase-Spreading jeweils 10 und 20 min nach der Heparin-Gabe ermittelt. In Tabelle 10 und 11 sind die Ergebnisse aufgeführt.

Berechnung der prozentualen Hemmung

Zur Berechnung der prozentualen Hemmung wurde die Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor dem Versuch einer 0 %igen Hyaluronidasehemmung, die der reinen Farbstoff-Quaddel vor dem Versuch einer 100 %igen Hemmung gleichge-

setzt. Eine Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel mit vollständig gehemmter Hyaluronidase-Aktivität würde theoretisch die gleiche Ausbreitung aufweisen wie die reine Farbstoff-Quaddel ohne Hyaluronidasebeigabe. Unter Zugrundelegung der beiden Festpunkte der 0 %igen und 100 %igen Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings wurde das Ausmass der Hyaluronidasehemmung durch die geprüften Substanzen aus der Ausbreitung der Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel zu den verschiedenen Zeiten nach Gabe der Prüfsubstanzen ermittelt. Die Farbstoff-Quaddel nach Gabe der Prüfsubstanzen diente lediglich der statistischen Feststellung, in wie weit auch die von der Hyaluronidase unabhängige Permeabilität verändert wird.

Tier Nr.	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	5' nach	20' nach	vor	5' nach	20' nach
		1, 5 E Heparin/100 g			1, 5 E Heparin/100 g		
		mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	100	150	160	140	235	240	235
2	100	140	155	130	222	230	220
3	170	145	150	135	235	240	230
4	190	147	155	150	240	247	235

TABELLE 1
(Versuchsreihe 1a)

Tier Nr.	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	10' nach	40' nach	vor	10' nach	40' nach
		1, 5 E Heparin/100 g			1, 5 E Heparin/100 g		
		mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	160	140	149	140	323	212	222
2	165	141	150	160	220	200	212
3	175	150	135	141	212	195	205
4	190	140	150	141	210	195	200

TABELLE 2
(Versuchsreihe 1b)

Tier Nr.	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	5' nach	20' nach	vor	5' nach	20' nach
		15 E Heparin/100 g			15 E Heparin/100 g		
		mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	210	131	120	132	200	180	170
2	240	160	149	135	225	212	181
3	210	131	120	130	209	180	171
4	210	160	130	139	210	190	182

TABELLE 3
(Versuchsreihe 2a)

Tier Nr.	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	10' nach	40' nach	vor	10' nach	40' nach
		15 E Heparin/100 g			15 E Heparin/100 g		
		mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	190	125	130	130	200	182	185
2	220	129	129	122	195	179	181
3	210	141	143	140	210	185	190
4	220	139	130	129	200	178	185

TABELLE 4
(Versuchsreihe 2b)

Tier Nr.	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	5' nach	20' nach	vor	5' nach	20' nach
		50 E Heparin/100 g			50 E Heparin/100 g		
		mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	180	125	120	120	200	180	173
2	180	118	125	125	200	180	170
3	220	140	120	124	212	195	184
4	200	131	125	122	200	190	180

TABELLE 5
(Versuchsreihe 3a)

Tier Nr.	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	10' nach	40' nach	vor	10' nach	40' nach
		50 E Heparin/100 g			50 E Heparin/100 g		
		mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	185	170	170	169	260	240	220
2	200	149	160	150	240	220	180
3	200	160	162	143	250	240	223
4	190	135	150	135	225	209	188

TABELLE 6
(Versuchsreihe 3b)

Tier	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		b. adrenalectomierten Tieren			b. adrenalectomierten Tieren		
		vor	10 nach	20 nach	vor	10 nach	20 nach
		mm 15 E Heparin/100 g			mm 15 E Heparin/100 g		
		mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²	mm ²
1	190	138	138	130	162	157	149
2	145	125	121	125	175	170	160
3	180	132	130	131	213	198	190
4	170	109	106	110	150	145	110
5	180	109	107	112	168	160	112

TABELLE 7
(Versuchsreihe 4)

Tier Nr.	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	10' nach	20' nach	vor	10' nach	20' nach
		15 E Heparin/100 g, mm ²	dieses 40' mm ²	mm ²	nach 5 mg Pendiomid/100 g mm ²	mm ²	mm ²
1	160	135	140	130	210	190	200
2	150	130	129	135	210	185	195
3	160	130	135	137	220	205	201
4	160	150	140	135	225	210	217

TABELLE 8
(Versuchsreihe 5a)

Tier Nr.	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	10' nach	20' nach	vor	10' nach	20' nach
		15 E Heparin/100 g, mm ²	dieses 30' mm ²	mm ²	nach 5 mg Pendiomid/100 g mm ²	mm ²	mm ²
1	170	115	125	120	230	203	230
2	210	140	133	142	225	205	230
3	200	140	140	150	220	200	220
4	200	140	142	143	230	215	228

TABELLE 9
(Versuchsreihe 5b)

Tier Nr.	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	10' nach	20' nach	vor	10' nach	20' nach
		15 E Heparin/100 g, mm ²	dieses 40' mm ²	mm ²	nach 5 mg Avil/100 g mm ²	mm ²	mm ²
1	160	130	130	120	200	185	190
2	150	140	150	130	200	180	190
3	150	140	130	132	210	190	200
4	150	140	130	142	215	180	190

TABELLE 10
(Versuchsreihe 6a)

Tier Nr.	Tier- gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor	10' nach	20' nach	vor	10' nach	20' nach
		15 E Heparin/100 g, mm ²	dieses 30' mm ²	mm ²	nach 5 mg Avil/100 g mm ²	mm ²	mm ²
1	170	120	190	140	215	190	215
2	150	170	175	160	225	205	220
3	150	170	169	165	212	200	210
4	160	146	150	160	215	200	210

TABELLE 11
(Versuchsreihe 6b)

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

1. Statistische Methodik

Bei der vorliegenden Versuchsanordnung - Bestimmung mehrerer Wirkungsstufen am gleichen Versuchstier - stellt die mehrfache Varianz-Analyse die zweckmässigste Form der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse dar. Für die Durchführung dieser Varianz-Analysen wird dabei vorausgesetzt, dass die Versuchsergebnisse wesentlich nur von zwei Faktoren bestimmt werden, nämlich der biologischen Variabilität der individuellen "Reaktions-Lage" der Versuchstiere und der eigentlichen hyasehemmenden Wirkung des Heparins. Die Varianz-Analyse gestattet es, den Einfluss dieser beiden Faktoren auf die Versuchsergebnisse voneinander zu trennen, d.h. die hyasehemmende Wirkung des Heparins unabhängig von den speziellen biologischen Gegebenheiten der Versuchstiere zu untersuchen.

Die Anwendung der Varianz-Analyse und damit die Trennung der beiden genannten Faktoren setzt allerdings voraus, dass sich die Wirkung dieser beiden Faktoren unabhängig voneinander additiv überlagert, d.h. dass die durch die Heparin-Applikation bewirkten Änderungen in den Quaddel-Grössen von den jeweiligen Versuchstieren unabhängig sind. Es darf angenommen werden, dass diese Hypothese den biologischen Gegebenheiten der Versuche in erster Näherung gerecht wird; bei Langzeit-Versuchen, bei denen für die einzelnen Zeitpunkte, zu denen die Hyase-Hemmung bestimmt wurde, Doppelbestimmungen vorlagen, konnte gezeigt werden, dass dies zutrifft. Gewisse Anhaltspunkte über die Richtigkeit dieser Voraussetzungen bei den vorliegenden Versuchen liefert der BARTLETT-Test (s. unten).

Nach Voraussetzung ist die Änderung, die ein Quaddel-Typus p.i. gegenüber seinem Ausgangswert erfährt nur von dem Zeitpunkt p.i. abhängig, nicht jedoch von dem Versuchstier. Selbstverständlich zeigen die Messwerte, die an einem Versuchstier gemessen wurden, Abweichungen von denjenigen Werten, die aufgrund des statistischen Modells zu erwarten sind. Diese Abweichungen sind teilweise durch experimentelle Fehler bedingt, teilweise sind sie jedoch auch Ausdruck der biologischen Variabilität in der Reaktion der Tiere. Aufgabe der Statistik ist es, die Grösse dieser Abweichungen zu schätzen (Versuchs-Fehler), ausserdem aber auch die Grösse der Änderungen, welche die beiden Quaddel-Typen p.i. gegenüber ihrem Ausgangswert erfahren, zu bestimmen. Hierzu wird zunächst für jeden Zeitpunkt t der Mittelwert $\bar{x}_t$ aus den zu diesem Zeitpunkt an den Versuchstieren beobachteten Quaddel-Grössen errechnet. ($\bar{x}_v$) ist der Mittelwert, der aus den Normalwerten errechnet wird. Für einen beliebigen Zeitpunkt t - Minuten p.i. ist die Differenz $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ die beste, aus den vorliegenden Versuchsergebnissen zu gewinnende statistische Schätzung für die Änderung der Quaddel-Grössen zu dem Zeitpunkt t gegenüber dem Ausgangswert. Dabei handelt es sich um die Schätzung derjenigen Änderung, die von der individuellen Variabilität der Tiere bereinigt ist.

Als Schätzungen der "tatsächlichen Differenzen" sind die aus den Stichproben-Mittel errechneten Differenzen $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ mit Schätzfehlern behaftet. In den Varianz-Analysen wird die Hypothese geprüft, dass es sich bei allen in Betracht gezogenen

Schätzungen um Schätzungen der "realen" Differenz 0 handelt. Zur Prüfung dieser Hypothese wird die "Varianz zwischen den Zeiten" mit der sog. "Rest-Varianz" verglichen, da die Rest-Varianz die Schätzung des Versuchsfehlers darstellt. Trifft die sog. Null-Hypothese zu, so unterscheidet sich die "Varianz zwischen den Zeiten" nur zufällig von der Rest-Varianz. Als Mass für diese "Zufälligkeit" dient der Varianz-Quotient zwischen diesen beiden Varianzen. Er liefert eine Aussage darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit Abweichungen zwischen den beiden Varianz-Komponenten, welche in den Varianz-Analysen beobachtet werden, noch zufällig auftreten können. Ist diese Wahrscheinlichkeit, die sog. Überschreitungswahrscheinlichkeit p des Varianz-Quotienten F_{emp} kleiner als 5 %, so ist es üblich, die Unterschiede zwischen den beiden Varianzen nicht mehr als zufällig anzusehen, d. h. in diesem Fall muss die Null-Hypothese verworfen und angenommen werden, dass die beobachteten Mittelwerts-Differenzen nicht mehr alle als Schätzungen einer realen Differenz 0 angesehen werden können. Die Wahrscheinlichkeit dafür, die 0-Hypothese fälschlich zu verwerfen, d. h. fälschlich anzunehmen, dass sich die Quaddel-Grössen im Versuch geändert haben, entspricht der Überschreitungswahrscheinlichkeit p des Varianz-Quotienten. Je nachdem ob diese Überschreitungswahrscheinlichkeit 5 %, 1 % bzw. 0,1 % ist, spricht man von einer schwachen, ausreichenden bzw. starken statistischen Sicherung. (Die Grenzen 5 %, 1 % und 0,1 % sowie die Bezeichnungen schwach, ausreichend und stark sind konventioneller Natur, sie sind aus reinen Zweckmässigkeitsgründen gewählt.) Man nennt die Wahrscheinlichkeit p die "Irrtumswahrscheinlichkeit", da sie die Chancen dafür angibt, dass man fälschlicherweise die 0-Hypothese verwirft. Die Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit ist die wesentliche Aussage eines statistischen Tests.

Die zum gleichen Zeitpunkt t eines Versuches beobachteten Messwerte eines Quaddel-Typus weisen eine Varianz s^2 um das arithmetische Mittel $\bar{x}$ auf. Trifft die in dem statistischen Modell enthaltene Hypothese zu, dass die Änderung der Quaddel-Grössen weitgehend von dem individuellen Tier unabhängig ist, so folgt hieraus, dass die Varianzen s^2 zu den verschiedenen Zeitpunkten untereinander homogen sein müssen. Ob diese Folgerung aus dem statistischen Modell zutrifft, kann man mittels des BARTLETT-Tests prüfen. Hierzu wird eine Prüfgrösse χ^2_{emp} berechnet, deren Überschreitungswahrscheinlichkeit p in der zugehörigen Chi-Quadrat-Prüfverteilung angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit Abweichungen, wie sie bei den Varianzen s^2 beobachtet wurden auftreten können, wenn diese Abweichungen nicht systematischer sondern nur zufälliger Natur sind. Bei diesem Test ist es üblich, Unterschiede zwischen beobachteten Varianzen s^2 als zufällig anzusehen, wenn die Prüfgrösse χ^2_{emp} eine Überschreitungswahrscheinlichkeit besitzt, die grösser ist als 5 %. Das Ergebnis des BARTLETT-Tests findet sich am Fusse der zugehörigen Varianz-Analyse in den Tabellen I - VIII. Es bedeutet darin n die Zahl der Freiheitsgrade, durch welche die Chi-Quadrat-Prüfverteilung charakterisiert ist, χ^2_{emp} ist der Wert der Prüfgrösse und p die Überschreitungswahrscheinlichkeit, welche der Prüfgrösse in der zugehörigen Prüfverteilung zukommt. Mit einer einzi-

gen Ausnahme, der Farbstoff-Quaddel der Versuchsreihe 3a), sind die beobachteten Überschreitungswahrscheinlichkeiten p alle grösser als 5 %. Bei der Vielzahl der durchgeführten Tests muss angenommen werden, dass es sich bei der genannten Ausnahme um einen Verteilungs-Effekt handelt, sodass keine Veranlassung dafür vorliegt anzunehmen, die miteinander verglichenen Varianzen s^2 seien nicht homogen. Dies bedeutet, dass die Versuchsergebnisse, hinsichtlich der Grösse der Varianzen s^2 , mit den Folgerungen vereinbar sind, die sich aus dem statistischen Modell ergeben.

In denjenigen Fällen, in denen die Varianz-Analyse gesicherte Unterschiede zwischen den Quaddelgrössen zu den verschiedenen Zeitpunkten eines Versuches liefert, war noch gesondert zu prüfen, für welchen Zeitpunkt speziell eine gesicherte Änderung gegenüber dem Ausgangswert vorliegt. Diese Frage wurde mit Hilfe des Rangordnungs-Tests von DUNCAN geprüft, wobei als Fehler-Varianz wiederum die Rest-Varianz aus den Varianz-Analysen zugrunde gelegt wurde. Geprüft wird hierbei die Hypothese, dass eine spezielle Mittelwertdifferenz $\bar{x} - \bar{x}_v$ eine Schätzung der realen Differenz 0 ist. Es wird wieder die Wahrscheinlichkeit dafür bestimmt, dass die Abweichung der betreffenden Differenz vom Wert 0 zufällig ist; ist diese Wahrscheinlichkeit kleiner als 5 bzw. kleiner als 1 %, so wird die Hypothese verworfen und als Alternative behauptet, dass die betreffende Differenzschätzung eine von 0 verschiedene "reale" Differenz sei.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Alternativ-Behauptung beträgt dabei wieder 5 % bzw. 1 %. Während die Varianz-Analyse aussagt, dass durch die Medikation-Effekte auch die Quaddel-Grössen ausgeübt wurden, sagt der anschließende DUNCAN-Test aus, zu welchen Zeitpunkten solche Effekte gegenüber dem Ausgangswert vorliegen. Er erscheint wichtig darauf hinzuweisen, dass aus logischen Gründen die Entscheidung dieser zweiten Frage erst möglich ist, wenn die Varianz-Analyse überhaupt Effekte aufgewiesen hat.

2. Ergebnisse der statistischen Auswertung

Die Ergebnisse der Varianz-Analysen befinden sich in den Tabellen 12 - 22. Es bedeutet in diesen Tabellen

- n : die Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;
- SAQ: das Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- MAQ: das Mittlere Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- $F_{emp.}$: den Varianz-Quotienten der betreffenden Varianz-Komponente mit der Rest-Varianz;
- p : die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten in der zugehörigen F -Prüfverteilung.

Im einzelnen haben die Varianz-Analysen folgendes Ergebnis geliefert:

Farbstoff-Quaddel: Mit Ausnahme der Versuchsreihe 1a) liefern die Varianz-Analysen keine Hinweise dafür, dass bei den übrigen Versuchsreihen die Grösse der reinen Farbstoff-Quaddel beeinflusst wird. Die Abweichungen

zwischen den Werten der reinen Farbstoff-Quaddel zu verschiedenen Zeitpunkten sind in diesem Falle als von zufälliger Natur anzusehen.

Bei der Versuchsreihe 1a) (1, 5 I.E./100 g Heparin) ergibt sich aus der Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten $F_{emp.}$, dass die reine Farbstoff-Quaddel eine gesicherte Veränderung während des Versuches erfährt. Die Betrachtung der Mittelwerts-Differenzen $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ dieser Versuchsreihe zeigt, dass diese Veränderung im wesentlichen durch eine Vergrößerung der reinen Farbstoff-Quaddel 5' p.i. bewirkt wird. Aus dem DUNCAN-Test ergibt sich, dass es sich hierbei um eine statistisch schwach gesicherte Veränderung gegenüber dem Ausgangswert handelt.

Farbstoff+Hyase-Quaddel: Bei allen Versuchsreihen zeigt das Ergebnis der Varianz-Analysen, dass durch die Versuchsanordnung statistisch gesicherte Änderungen in der Ausbreitung der Farbstoff+Hyase-Quaddel bewirkt worden sind. Für eine weitere Diskussion dieses Sachverhaltes ist es notwendig, das Ergebnis des DUNCAN-Tests heranzuziehen.

Das Ergebnis des DUNCAN-Tests findet sich in den Tabellen 23-33 in der mit "Sicherung" überschriebenen Spalte dieser Tabellen ist die Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben, welche der DUNCAN-Test für die Aussage liefert, die jeweilige Mittelwerts-Differenz sei statistisch gesichert von 0 verschieden. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit wurde allerdings nur dann angegeben, wenn sie kleiner als 5 % bzw. kleiner als 1 % ist, da sinnvollerweise in diesem Falle nur von einer statistischen Sicherung gesprochen werden kann. Die Tabellen 23 - 33 enthalten ausserdem für jeden Zeitpunkt den Mittelwert $\bar{x}_t$ und die Varianz s_t^2 , sowie für jeden Zeitpunkt p.i. die Mittelwerts-Differenz $\bar{x}_t - \bar{x}_v$. Wie bereits oben erläutert wurde, ist diese Mittelwerts-Differenz ein Mass für die Änderung der Quaddel-Grösse, welche durch die Versuchsanordnung bewirkt wird. Eine positive Mittelwerts-Differenz besagt, dass eine Vergrößerung des jeweiligen Quaddel-Typus gegenüber seinem Normalwert eingetreten ist, eine negative Mittelwerts-Differenz bedeutet eine Hemmung der Diffusions-Geschwindigkeit dieses Quaddel-Typus. In den Tabellen ist ausserdem noch die sogenannte "prozentuale Hyase-Hemmung" angegeben, die wir in der üblichen Weise aus den Ausgangswerten und den zu den betreffenden Zeitpunkten beobachteten Werten errechneten. Dieser Grösse kommt statistisch allerdings nur eine bedingte Bedeutung zu, für die Interpretation der Versuchsergebnisse wesentlicher ist die tatsächliche Grösse der Mittelwert - Differenz.

Die Betrachtung dieser Mittelwert - Differenzen zeigt zunächst für die Applikation von Heparin, dass die hierdurch bewirkte Hemmung der Hyase-Aktivität wesentlich von der Dosis abhängt. Nicht nur die Grösse dieser Hemmung, sondern auch die Dauer dieser Hemmung ändert sich mit zunehmender Dosierung, wobei zunächst bei der Vergrößerung der Dosis von 1, 5 I.E. zu 15 I.E. wesentlich die Grösse der Hemmung, bei Übergang von 15 I.E. die Dauer der Hyase-Hemmung beeinflusst wird.

Hinsichtlich der Blockade der hyasehemmenden Wirkung von Heparin durch

Avil ergibt sich, dass die Hemmung bei 10' p.i. praktisch unverändert ist, dass aber bei 20' p.i. eine Verminderung der Hemmung auftritt, während sie bei reinem Heparin zu diesem Zeitpunkt noch verstärkt ist. Ausserdem zeigt sich eine Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Applikation des Avils; bei Applikation 30' vor Heparin ist 20' nach Heparin praktisch keine Hyase-Hemmung vorhanden, während dies bei der Applikation des Avils 50' vor Heparin noch der Fall ist.

Die Ergebnisse über die Versuche mit kombinierter Anwendung von Pendiomid und Heparin entsprechen den soeben diskutierten Versuchen über die Kombination von Heparin und Avil. Allerdings hat es den Anschein, als würde durch die Anwendung von Pendiomid 30' vor Heparin die Hemmung der Hyase-Aktivität durch Heparin etwas reduziert. .

Bei den adrenaletomierten Tieren liegt sowohl 10' p.i. als auch 20' p.i. eine statistisch gesicherte Hyase-Hemmung vor (Irrtumswahrscheinlichkeit 0,1 %). Die Grösse dieser Hemmung liegt wesentlich unter derjenigen der Normaltiere zu den entsprechenden Zeiten; gemessen an den Mittelwerts-Differenzen beträgt sie nicht einmal die Hälfte derjenigen der Normaltiere.

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	189	63	2°86	-
Zwischen Zeiten	2	533	266	12°09	1°0 %
Rest - Varianz	6	133	22		
Gesamt - Varianz	11	855	78		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2°209; p = 30 \%$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	458	153	51°00	0°1 %
Zwischen Zeiten	2	178	89	29°66	0°1 %
Rest - Varianz	6	17	3		
Gesamt - Varianz	11	653	59		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0°088; p = 99 \%$$

TABELLE 12
(Versuchsreihe 1a)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	129	43	-	
Zwischen Zeiten	2	24	12	-	
Rest - Varianz	6	385	64		
Gesamt - Varianz	11	538	49		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1.256; p = 50 \%$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	748	249	83.00	0.1 %
Zwischen Zeiten	2	648	324	100.00	0.1 %
Rest - Varianz	6	17	3		
Gesamt - Varianz	11	1.413	128		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0.159; p = 90 \%$$

TABELLE 13
(Versuchsreihe 1b)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	1.028	343	4.90	5.0 %
Zwischen Zeiten	2	531	265	3.78	-
Rest - Varianz	6	420	70		
Gesamt - Varianz	11	1.979	180		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 4.955; p = 5 \%$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	908	303	8.42	5.0 %
Zwischen Zeiten	2	2.474	1.237	34.36	0.1 %
Rest - Varianz	6	219	36		
Gesamt - Varianz	11	3.601	327		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 2.007; p = 30 \%$$

TABELLE 14
(Versuchsreihe 2a)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	508	169	9 [°] 94	1 [°] 0 %
Zwischen Zeiten	2	24	12	-	
Rest - Varianz	6	103	17		
Gesamt - Varianz	11	635	58		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0\cdot205; \quad p = 90 \%$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	161	54	10 [°] 80	1 [°] 0 %
Zwischen Zeiten	2	912	456	91 [°] 20	0 [°] 1 %
Rest - Varianz	6	29	5		
Gesamt - Varianz	11	1.102	100		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1\cdot509; \quad p = 30 \%$$

TABELLE 15
(Versuchsreihe 2b)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	78	26	-	
Zwischen Zeiten	2	92	46	1 [°] 24	-
Rest - Varianz	6	223	37		
Gesamt - Varianz	11	393	36		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 7\cdot004; \quad p = 2 \%$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	355	118	16 [°] 86	1 [°] 0 %
Zwischen Zeiten	2	1.413	706	100 [°] 00	0 [°] 1 %
Rest - Varianz	6	45	7		
Gesamt - Varianz	11	1.813	165		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0\cdot090; \quad p = 95 \%$$

TABELLE 16
(Versuchsreihe 3a)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	1.328	442	14°26	1°0 ‰
Zwischen Zeiten	2	258	129	4°16	-
Rest - Varianz	6	185	31		
Gesamt - Varianz	11	1.771	161		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1°140; p = 50 \%$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	2.499	833	15°43	1°0 ‰
Zwischen Zeiten	2	3.404	1.702	31°52	0°1 ‰
Rest - Varianz	6	324	54		
Gesamt - Varianz	11	6.227	566		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0°591; p = 70 \%$$

TABELLE 17
(Versuchsreihe 3b)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	4	1.823	456	57°00	0°1 ‰
Zwischen Zeiten	2	12	6	-	
Rest - Varianz	8	65	8		
Gesamt - Varianz	14	1.900	136		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0°502; 70 \% < p.$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	4	5.167	1.292	100°00	0°1 ‰
Zwischen Zeiten	2	519	259	28°78	0°1 ‰
Rest - Varianz	8	75	9		
Gesamt - Varianz	14	5.761	412		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0°288; 80 \% < p.$$

TABELLE 18
(Versuchsreihe 4)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	174	58	1'70	-
Zwischen Zeiten	2	9	5	-	
Rest - Varianz	6	204	34		
Gesamt - Varianz	11	387	352		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 3'660; \quad p = 10 \%$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	775	258	16'88	1 %
Zwischen Zeiten	2	738	369	24'12	1 %
Rest - Varianz	6	92	15		
Gesamt - Varianz	11	1.605	146		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0'603; \quad p = 70 \%$$

TABELLE 19
(Versuchsreihe 5a)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	1.042	347	18'26	1'0 %
Zwischen Zeiten	2	54	27	1'42	-
Rest - Varianz	6	112	19		
Gesamt - Varianz	11	1.208	110		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0'896; \quad p = 50 \%$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	191	64	5'33	5'0 %
Zwischen Zeiten	2	1.163	581	48'42	0'1 %
Rest - Varianz	6	73	12		
Gesamt - Varianz	11	1.427	130		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0'280; \quad p = 80 \%$$

TABELLE 20
(Versuchsreihe 5b)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	300	100	1·88	-
Zwischen Zeiten	2	86	43	-	
Rest - Varianz	6	319	53		
Gesamt - Varianz	12	705	59		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1·451; p = 30 \%$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	175	58	2·53	-
Zwischen Zeiten	2	1.029	515	22·36	1 %
Rest - Varianz	6	138	23		
Gesamt - Varianz	12	1.342	112		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0·859; p = 50 \%$$

TABELLE 21
(Versuchsreihe 6a)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	2.795	932	15·03	0·1 %
Zwischen Zeiten	2	67	34	-	
Rest - Varianz	6	374	62		
Gesamt - Varianz	11	3.236	338		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 1·613; p = 30 \%$$

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p.
Zwischen Tieren	3	195	65	4·33	5·0 %
Zwischen Zeiten	2	744	372	24·80	1·0 %
Rest - Varianz	6	89	15		
Gesamt - Varianz	11	1.028	93		

$$n = 2; \chi^2_{\text{emp.}} = 0·321; p = 80 \%$$

TABELLE 22
(Versuchsreihe 6b)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E ₀	145	18			
H ₀	233	59			
E _{5'}	155	17	+ 10		5 %
H _{5'}	239	49	+ 6	- 7·2 %	1 %
E _{20'}	139	73	- 6		
H _{20'}	230	50	- 3	3·5 %	5 %

TABELLE 23
(Versuchsreihe 1a)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E ₀	143	24			
H ₀	218	100			
E _{10'}	146	54	+ 3		
H _{10'}	200	64	- 18	24·4	1 %
E _{40'}	145	94	+ 2		
H _{40'}	210	91	- 8	11·9	1 %

TABELLE 24
(Versuchsreihe 1b)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E ₀	145	280			
H ₀	211	107			
E _{5'}	130	187	- 15		
H _{5'}	190	228	- 21	27·5	1 %
E _{20'}	134	15	- 11		
H _{20'}	176	41	- 35	46·9	1 %

TABELLE 25
(Versuchsreihe 2a)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E ₀	133	60			
H ₀	201	40			
E _{10'}	131	89	- 2		
H _{10'}	181	10	- 20	29° 0 ‰	1 ‰
E _{40'}	130	55	- 3		
H _{40'}	185	14	- 16	22° 9 ‰	1 ‰

TABELLE 26
(Versuchsreihe 2b)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E ₀	128	87			
H ₀	203	36			
E _{5'}	122	8	- 6		
H _{5'}	186	56	- 17	21° 3 ‰	1 ‰
E _{20'}	123	5	- 5		
H _{20'}	177	41	- 26	33° 4 ‰	1 ‰

TABELLE 27
(Versuchsreihe 3a)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E ₀	153	226			
H ₀	244	223			
E _{10'}	160	68	+ 7		
H _{10'}	227	237	- 17	18° 5 ‰	5 ‰
E _{40'}	149	211	- 4		
H _{40'}	203	481	- 41	45° 9 ‰	1 ‰

TABELLE 28
(Versuchsreihe 3b)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_0	123	175			
H_0	174	569			
$E_{10'}$	120	197	- 3		
$H_{10'}$	166	399	- 8	14° 6 ‰	1 ‰
$E_{20'}$	122	99	- 1		
$H_{20'}$	159	342	- 15	27° 7 ‰	1 ‰

TABELLE 29
(Versuchsreihe 4)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	136	90			
H_v	216	56			
$E_{10'}$	136	27	0		
$H_{10'}$	197	142	- 19	23° 2 ‰	1 ‰
$E_{20'}$	134	9	- 2		
$H_{20'}$	203	91	- 13	16° 1 ‰	1 ‰

TABELLE 30
(Versuchsreihe 5a)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_0	134	156			
H_0	226	23			
$E_{10'}$	135	59	+ 1		
$H_{10'}$	206	42	- 20	22° 6 ‰	1 ‰
$E_{20'}$	139	169	+ 5		
$H_{20'}$	227	23	+ 1	- 0° 8 ‰	

TABELLE 31
(Versuchsreihe 5b)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_v	137	25			
H_v	206	56			
$E_{10'}$	135	100	- 2		
$H_{10'}$	184	23	- 22	31'4 ‰	1 ‰
$E_{20'}$	131	81	- 6		
$H_{20'}$	192	25	- 14	19'2 ‰	1 ‰

TABELLE 32
(Versuchsreihe 6a)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	Hemmung	Sicherung
E_0	151	569			
H_0	217	32			
$E_{10'}$	157	364	+ 6		
$H_{10'}$	199	40	- 18	29'0 ‰	1 ‰
$E_{20'}$	156	123	+ 5		
$H_{20'}$	214	23	- 3	4'8 ‰	-

TABELLE 33
(Versuchsreihe 6b)

DISKUSSION

Die Versuche haben gezeigt, dass Heparin in der Dosierung von 15 IE/100 g bei intravenöser Gabe eine sichere Hemmung der Hyaluronidaseaktivität zeigt. Nach HARDEGG und MAASS (22) bildet diese Heparinkonzentration die Grenze, unterhalb der blutgerinnungsverlängernde Effekte des Heparins bei Ratten nicht mehr beobachtet werden können. Es zeigt sich also, dass die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins in Dosen auftritt, in denen eine Einwirkung auf die Blutgerinnung nicht mehr mit Sicherheit nachweisbar ist. In einer Dosierung von 50 IE/100 g Tier liegt die Hyaluronidasehemmung etwa in der gleichen Grössenordnung wie bei 15 IE/100 g Tier. Bei 1,5 IE/100 g Tier ist eine hyaluronidasehemmende Wirkung zwar noch vorhanden, jedoch nicht mehr im gleichem Ausmass wie nach 15 IE feststellbar.

Bei adrenalectomierten Ratten wird durch die Adrenalectomie die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins deutlich reduziert, jedoch nicht vollständig aufgehoben und nach Vorbehandlung mit Pendiomid als Ganglienblocker ebenfalls reduziert. Eine Erklärung für dieses Verhalten kann nicht gegeben werden, wichtig erscheint jedoch die Feststellung, dass weder mit einem Ganglienblocker noch durch Adrenalectomie die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins vollständig aufgehoben wird, wie dieses bei den von MATHIES und Mitarbeitern (1-5) geprüften hyaluronidasehemmenden Substanzen der Fall ist. Diese Ergebnisse lassen die Annahme gerechtfertigt erscheinen, dass Heparin im Anschluss an eine Katecholaminwirkung am Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen beteiligt ist.

Auffällig ist die Tatsache, dass Avil als Antihistaminicum ebenfalls die hyaluronidasehemmende Wirkung des Heparins zu reduzieren scheint. KONTIS (17) hat zeigen können, dass Protaminsulfat als heparininaktivierende Substanz auch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins abschwächt. Nach HRISTOFORIS (23) blockiert Protaminsulfat dagegen die Hyaluronidasehemmung des Heparins vollständig, und nach KONTIS (17) wird die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins durch ein Antihistaminicum (Avil) vollständig aufgehoben. Bezügl. der hyaluronidasehemmenden Wirkung des Heparins bzw. Histamins scheint diese als durch die spezifischen Antagonisten bzw. Inaktivatoren blockiert zu werden, während sie durch die Inaktivatoren der jeweils anderen Substanz wechselsinnig nicht blockiert, jedoch anscheinend in ihrer Wirkung abgeschwächt werden. Nach den Untersuchungen von MATHIES (16) wird die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität nach Salizylaten, Phenylbutazon, und anderen hyaluronidasehemmenden Substanzen, sowohl durch das Antihistaminicum Avil, als auch durch Protaminsulfat vollständig blockiert. Es ist also zu diskutieren, ob sowohl Heparin als auch Histamin im Anschluss an eine Katecholaminausschüttung hyaluronidasehemmend wirksam werden, wobei beide Stoffe für das Auftreten des Effektes erforderlich sind. Wenn Heparin und Histamin bei intravenöser Zufuhr jedes für sich eine Hyaluronidase-

hemmung erzielen lassen, so besagt dieses, dass beide Stoffe wohl hyaluronidase-hemmend wirken können, jedoch in vivo nicht einzeln freigesetzt bzw. in Aktion treten. Dieses Verhalten scheint erklärlich, wenn man bedenkt, dass Heparin und Histamin nach WERLE und AMANN (24) sowie SANYAL und WEST (25) in den Mastzellen aneinander gebunden sind. Warum im Experiment nach den Ergebnissen dieser Arbeit das Antihistaminicum Avil die Hyaluronidasehemmung des Heparins abzuschwächen scheint, kann nicht erklärt werden. Zumindest scheint eine gewisse wechselseitige Wirkung auch hier vorzuliegen, wie jeder Eingriff in das gesamte System, so auch durch Adrenalektomie und Ganglienblocker, eine gewisse Beeinflussung der hyaluronidasehemmenden Wirkung nach sich zu ziehen scheint.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vom Heparin bekannte Hyaluronidasehemmung im in-vitro-Versuch konnte an männlichen weissen Ratten in vivo bestätigt werden. Es sind hier bereits Dosen von 15 E/100 g Tier maximal hyaluronidasehemmend wirksam. Diese Dosis liegt an der Grenze der Menge, die eben noch eine blutgerinnungsverlängernde Wirkung aufweisen. Auch eine Dosis von 1,5 E/100 g Tier zeigt noch eine allerdings wesentlich geringere Hemmung der Hyaluronidaseaktivität. Durch Adrenalektomie wird die Hyaluronidasehemmung des Heparins nicht blockiert, jedoch durch Ganglienblocker abgeschwächt. Dasselbe gilt für eine Vorbehandlung mit einem Antihistaminicum. Unter Heranziehung von Ergebnissen anderer Autoren wird die Bedeutung des Heparins im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Mathies, H. : Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958)
- 2) Mathies, H. u. Hartmann, M. :
 in Vorbereitung
- 3) Mathies, H. : Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
- 4) Mathies, H. u. v. Werther, G. :
 Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5, 503 (1958)
- 5) Mathies, H. : Arch. phys. Ther. im Druck
- 6) Domenjoz, R. : Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 225, 14 (1955)
- 7) Mathies, H. : Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)
- 8) Mathies, H. : Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
- 9) Mathies, H. : Arch. int. Pharmacodyn. CXXIII, 334 (1960)
- 10) Mathies, H. u. Mitarb. :
 Med. exp. 1, 64 (1959)
- 11) Mathies, H. u. Schlierf, G. :
 in Vorbereitung
- 12) Gibian, H. : Erg. Enzymforsch. 13, 1 (1954)
- 13) Pantlitschko, M. u. Kaiser, E. :
 Biochem. Zschr. 322, 137 (1951)
- 14) van Caneghem, R., Marx, R. u. Spier, H. W. :
 Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 227, 149 (1955)
- 15) Eichholtz, F. : Lehrbuch d. Pharmakologie, Springer Berlin-Göttingen-
 Heidelberg 80 (1957)
- 16) Mathies, H. : Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65, 447 (1959)
- 17) Kontis, N. : Diss. München in Vorbereitung
- 18) Wihelmi, G. : zit. Domenjoz, R. (6)
- 19) Karg, H. : persönl. Mitteilung
- 20) Bachmann, R. : Handbuch d. mikroskop. Anatomie d. Menschen, Springer
 Berlin-Göttingen-Heidelberg VI/5, 222 (1954)
- 21) Canalis, P. : Intern. Mschr. Anat. 4, 312 (1887)

- 22) Hardegg, W. u. Maass, W. :
Klin. Schr. 33, 811 (1955)
- 23) Hristoforis, A. :
Diss. München in Vorbereitung
- 24) Werle, E. u. Amann, R. :
Naturwissenschaften 42, 583 (1955)
- 25) Sanyal, R. K. u. West, G. B. :
Nature (London) 1956, 1293

Ich danke Herrn Professor Dr. W. SEITZ für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. H. MATHIES für die Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit sowie Herrn Dipl. -Math. K. LIEBRICH für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

Am 15.7.1934 wurde ich als viertes Kind des Kaufmanns Jahuda Ziware und dessen Ehefrau, Badremluk, geb. Tabibsadeh, in Teheran geboren. Im Jahr 1941 trat ich in die Volksschule in Teheran ein. Ab 1947 besuchte ich die Oberschule in Teheran. Nach dem Abitur, 1954, kam ich nach Deutschland, um in der Ludwig-Maximilians-Universität mein med. Studium zu beginnen. 1957 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Semester belegte ich ebenfalls in München und bestand am 21.1.1961 die ärztliche Prüfung in der medizinischen Fakultät München.

